



AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN
ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

13
2020

26. März 2020

Epidemiologisches Bulletin

**Anhang – STIKO: Empfehlung der
Pertussisimpfung in der Schwangerschaft**

Inhalt

Anhang zur wissenschaftlichen Begründung für die Empfehlung der Pertussisimpfung mit einem Tdap-Kombinationsimpfstoff in der Schwangerschaft

3

Impressum

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Telefon 030 18754-0

Redaktion

Dr. med. Jamela Seedat
Telefon: 030 18754-23 24
E-Mail: SeedatJ@rki.de

Redaktionsassistentz:
Francesca Smolinski
Telefon: 030 18754-24 55
E-Mail: EpiBull@rki.de
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)

Allgemeine Hinweise/Nachdruck

Die Ausgaben ab 1996 stehen im Internet zur Verfügung:
www.rki.de/epidbull

Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise
die Meinung des Robert Koch-Instituts wider.

Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons
Namensnennung 4.0 International Lizenz.



ISSN 2569-5266



Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

Anhang zur wissenschaftlichen Begründung für die Empfehlung der Pertussisimpfung mit einem Tdap-Kombinationsimpfstoff in der Schwangerschaft

Weitere Information zu den Impfstoffen

In den Fachinformationen der Impfstoffe Boostrix und Boostrix-Polio ist zur Anwendung in der Schwangerschaft vermerkt (Fassungen von August 2019), dass „... die Verabreichung von Boostrix während des dritten Trimenons der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden kann.“ Diese Angabe in den Fachinformationen beruht auf einer vom Hersteller durchgeführten Studie bei 793 Schwangeren sowie auf Daten aus einer passiven Überwachungsstudie, in der schwangere Frauen während des 2. und 3. Trimenons mit Boostrix oder Boostrix-Polio geimpft wurden und in der sich keine nachteiligen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus bzw. des Neugeborenen gezeigt haben (keine weitere Quelle hierzu in der Fachinformation angegeben). Bei Covaxis und Repevax heißt es unter Anwendungsgebiete (Fachinformation von Februar 2019): „Covaxis/Repevax wird angewendet zum passiven Schutz vor Pertussis im frühen Säuglingsalter nach der mütterlichen Immunisierung während der Schwangerschaft. Covaxis/Repevax kann Schwangeren während des zweiten und dritten Trimenons verabreicht werden, um Säuglinge passiv vor Pertussis zu schützen.“ Die Zulassungserweiterung von Covaxis/Repevax beruht laut Fachinformation auf Sicherheitsdaten aus 4 randomisierten, kontrollierten Studien, 2 prospek-

tiven und 4 retrospektiven Beobachtungsstudien und auf Daten aus passiver Beobachtung von Frauen, denen Covaxis oder Repevax während des zweiten oder dritten Trimenons verabreicht wurden (keine Quellenangaben).

Suchstrategie

(pertussis OR whooping*) and (vaccina* OR vaccin* OR immuniz* OR immunis* or tdap OR dtap OR repevax OR Boostrix* OR adacel OR covaxis OR tri-pacel OR quadracel) and (Pregnan* OR antenatal OR maternal OR gravid OR mother) and (safety or reactogen* or “pregnancy complications” or adverse or SAE or “Congenital Abnormalities” or “still birth” or abortion or “Spontaneous abortion” or “Premature rupture” OR miscarriage or “low birth weight” or IUGR or “intrauterine growth retardation” or SGA or “small for gestational age” or eclampsia or pre-eclampsia or preterm or chorioamnionitis or “intensive care” or ICU or death* or diabetes or erythema or malaise or myalgia or anaphyla* or arthralgia* or myalgia* or headache* or fever or autism* or guillain* or “optic neuritis” or pain or fever or ADEM or “Acute Disseminated Encephalomyelitis” or immunogen* or effectiveness or efficacy or impact or risk or antibody* or blunting).

Impfstoffname	Hersteller	PT	FHA	FIM 2 & 3	PRN
Boostrix (Tdap)	GSK	8 µg	8 µg		2,5 µg
Boostrix-Polio (Tdap-IPV)	GSK	8 µg	8 µg		2,5 µg
Covaxis (Tdap)*	SP	2,5 µg	5 µg	5 µg	3 µg
Repevax (Tdap-IPV)	SP	2,5 µg	5 µg	5 µg	3 µg
Tdap-Immun (TdaP)	Pfizer	20 µg			

PT = Pertussis-Toxoid, FHA = filamentöses Hämagglutinin, FIM = Fimbrien Agglutinine, PRN = Pertactin
 SP = Sanofi Pasteur; GSK = Glaxo-Smith-Kline
 *Covaxis ist inhaltsgleich mit dem amerikanischen Impfstoff Adacel und mit dem spanischen Impfstoff Triaxis.

Tab. 1 | In Deutschland verfügbare und in verschiedenen Studien bei Schwangeren verwendete Pertussis-haltige Impfstoffen und die enthaltenen Pertussisantigene

Endpunkt	Bedeutung
<i>Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit</i>	
Laborbestätigte Pertussis-Erkrankung bei Säuglingen ≤ 3 Monate	kritisch
Laborbestätigte Pertussis-bedingte Hospitalisierung bei Säuglingen ≤ 3 Monate	kritisch
Laborbestätigter Pertussis-bedingter Todesfall bei Säuglingen ≤ 3 Monate	kritisch
<i>Endpunkte zur Beurteilung der Sicherheit der Impfung schwangerer Frauen</i>	
Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$	wichtig
Präeklampsie	kritisch
Amnioninfektionssyndrom (AIS; Chorioamnionitis)	wichtig
<i>Endpunkte zur Beurteilung der Sicherheit der Impfung schwangerer Frauen in Bezug auf den Schwangerschaftsverlauf und den Fetus/das Neugeborene</i>	
Frühgeburt	kritisch
Totgeburt	kritisch
Niedriges Geburtsgewicht ($<1000\text{g}/<1500\text{g}/<2.500\text{g}$)**	kritisch
Fehlbildungen (major/minor)	kritisch
Intensivmedizinische Behandlung des Neugeborenen***	kritisch
Sepsis beim Neugeborenen***	wichtig
Tod innerhalb 7/28 Tage n. Geburt	kritisch
** WHO-Kategorien: low, very low, extremely low birthweight; *** 1. Lebensmonat	

Tab. 2 | Ergebnis der Bewertung der Relevanz von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten in Studien zur Pertussisimpfung von schwangeren Frauen

Tab. 3 | GRADE Evidenzprofil

GRADE Evidence profile: Safety and effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy												
Quality assessment						No of patients			Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias (ROBINS-I for NRS)	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pertussis vaccination during pregnancy	No vaccination	Relative (95 % CI)	Absolute		
VE: Pertussis in infants < 3mo (cohort studies) (assessed with: lab-confirmed)												
1	observational studies	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	35/243 (14.4 %)	49327/72538 (68%) ²	VE 91 (88 to 96)	0 more per 1000 (from 1000 more to 1000 more) ³	LOW	CRITICAL
VE: Pertussis in infants < 3mo (case-control studies) (assessed with: lab-confirmed)												
2	observational studies	moderate ⁴	serious ⁵	no serious indirectness	no serious imprecision	none	70 cases	114 controls	OR ranged from 69 to 91	–	LOW	CRITICAL
VE: Hospitalization (timing of exposure 3 months; assessed with: lab-confirmed)												
1 ⁶	observational studies	moderate	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	37 cases	37 controls	OR 94 (59 to 99)	–	MODERATE	MODERATE
VE: Pertussis rel. death during first year of life (assessed with: lab. confirmed pertussis)												
1	observational studies	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1/11 (9.1 %)	158/232 (68.1 %)	VE 95 (79 to 100)	1000 more per 1000 (from 1000 more to 1000 more)	LOW	CRITICAL
Fever > 38°C after vaccination (assessed with: medically attended fever in 3 days post vaccination)												
1 ⁷	observational studies	serious ⁸	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	15/53885 (0.03 %)	6/109253 (0.005 %)	RR 2.16 (1.7 to 2.8) ⁹	64 more per 1,000,000 (from 38 more to 99 more)	LOW	IMPORTANT
								0.010 %		116 more per 1,000,000 (from 70 more to 180 more)		
								0.02 %		232 more per 1,000,000 (from 140 more to 360 more)		
Premature birth (assessed with: < 37 weeks of gestation)												
3 ¹⁰	observational studies	serious ¹¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹²	none	–	0 %	RR ranged from 0.68 to 1.03	–	VERY LOW	CRITICAL
Stillbirth												
4	observational studies	serious ¹³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	–	0 %	RR ranged from 0.36 to 0.85	–	LOW	CRITICAL
Pre-eclampsia (assessed with: varying definitions)												
2 ¹⁴	observational studies	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	–	0 %	RR ranged from 0.96 to 1.09	–	LOW	CRITICAL

Fortsetzung Tabelle 3

GRADE Evidence profile: Safety and effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy

Quality assessment							No of patients			Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias (ROBINS-I for NRS)	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pertussis vaccination during pregnancy	No vaccination	Relative (95 % CI)	Absolute			
Low birth weight (assessed with: < 2500g)													
	observational studies	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	61/1109 (5.5%)	59/650 (9.1%)	RR 0.76 (0.51 to 1.14)	22 fewer per 1000 (from 44 fewer to 13 more)	LOW	CRITICAL	
								5%		12 fewer per 1000 (from 25 fewer to 7 more)			
								15%		36 fewer per 1000 (from 74 fewer to 21 more)			
Chorioamnionitis (assessed with: ICD9, ICD10, others)													
6 ¹⁶	observational studies	serious ¹³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	637/11351 (5.6%)	5329/97265 (5.5%)	RR ranged from 1.1 to 1.53	–	LOW	IMPORTANT	
Malformations (assessed with: varying definitions)													
2 ^{15,17}	observational studies	serious ¹³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	–	–	RR ranged from 0.8 to 0.98	–	LOW	CRITICAL	
NIC (assessed with: NICU admission in 30 days post delivery or not defined)													
1	observational studies	serious ¹³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	6996/80217 (8.7%)	42904/543906 (7.9%)	RR 1.0 (0.97 to 1.03)	0 fewer per 1000 (from 2 fewer to 2 more)	LOW	CRITICAL	
								3%		0 fewer per 1000 (from 1 fewer to 1 more)			
								10%		0 fewer per 1000 (from 3 fewer to 3 more)			

Fortsetzung Tabelle 3

GRADE Evidence profile: Safety and effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy

Quality assessment										No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias (ROBINS-I)	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pertussis vaccination during pregnancy	No vaccination	Relative (95 % CI)	Absolute					
Neonatal death (assessed with: Neonatal death within 7 days of delivery or not defined)															
2	observational studies	very serious ¹⁸	serious ¹⁹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	RR ranged from 0.16 to 1	-	-	VERY LOW	CRITICAL		
Sepsis															
0	No evidence available					none	-	-	-	-	-		IMPORTANT		

¹ Use of screening method for calculation of VE; serious RoB; ² Crude estimate only, because screening method was used; ³ Cannot be calculated since screening method was used; ⁴ Both rated as moderate RoB; ⁵ Wide range of effect estimates in the studies; ⁶ Case-control study with lowest risk of bias (Saul et al.) was used here. One additional case-control study (Skoff et al.) and one cohort study (Becker-Dreps et al.) had higher risk of bias; ⁷ Largest cohort study with control group for this outcome (based on VSD data; Kharbanda, 2016); ⁸ RoB was rated serious because only an unadjusted estimate was reported; ⁹ Crude ratio effect estimate (95 % CI); authors do not present adjusted results, only for composite outcome; ¹⁰ Three cohort studies (Kharbanda et al., Berenson et al., Griffith et al.) with confounder-adjusted estimates; ¹¹ All 3 were rated serious risk of bias; ¹² Adjusted effects varied and partly included 1.0; ¹³ Serious RoB in all studies due to various categories; ¹⁴ Three cohort studies reported confounder-adjusted estimates; ¹⁵ One study with plausible background rate and confounder-adjusted estimate; ¹⁶ 5 cohort studies reported confounder-adjusted estimates; ¹⁷ Two studies with confounder-adjusted estimates; ¹⁸ Only crude estimates reported; ¹⁹ very low case numbers, very wide 95 %CIs

VE = vaccine effectiveness
NRS = non-randomised study
ICD = International Classification of Diseases
NIC = neonatal intensive care
NICU = neonatal intensive care unit
RR = risk ratio
ROB = risk of bias
CI = confidence interval
VSD = vaccine safety datalink

¹ Use of screening method for calculation of VE; serious ROB; ² Crude estimate only, because screening method was used; ³ Cannot be calculated since screening method was used; ⁴ Both rated as moderate RoB; ⁵ Wide range of effect estimates in the studies; ⁶ Case-control study with lowest risk of bias (Saul et al.) was used here. One additional case-control study (Skoff et al.) and one cohort study (Becker-Dreps et al.) had higher risk of bias; ⁷ Largest cohort study with control group for this outcome (based on VSD data; Kharbanda, 2016); ⁸ RoB was rated serious because only an unadjusted estimate was reported; ⁹ Crude ratio effect estimate (95 % CI); authors do not present adjusted results, only for composite outcome; ¹⁰ Three cohort studies (Kharbanda et al., Berenson et al., Griffith et al.) with confounder-adjusted estimates; ¹¹ All 3 were rated serious risk of bias; ¹² Adjusted effects varied and partly included 1.0; ¹³ Serious RoB in all studies due to various categories; ¹⁴ Three cohort studies reported confounder-adjusted estimates; ¹⁵ One study with plausible background rate and confounder-adjusted estimate; ¹⁶ 5 cohort studies reported confounder-adjusted estimates; ¹⁷ Two studies with confounder-adjusted estimates; ¹⁸ Only crude estimates reported; ¹⁹ very low case numbers, very wide 95% CIs

VE = vaccine effectiveness

NRS = non-randomised study

ICD = International Classification of Diseases

NICU = neonatal intensive care

NICU = neonatal intensive care unit

RR = risk ratio

ROB = risk of bias

CI = confidence interval

VSD = vaccine safety data link

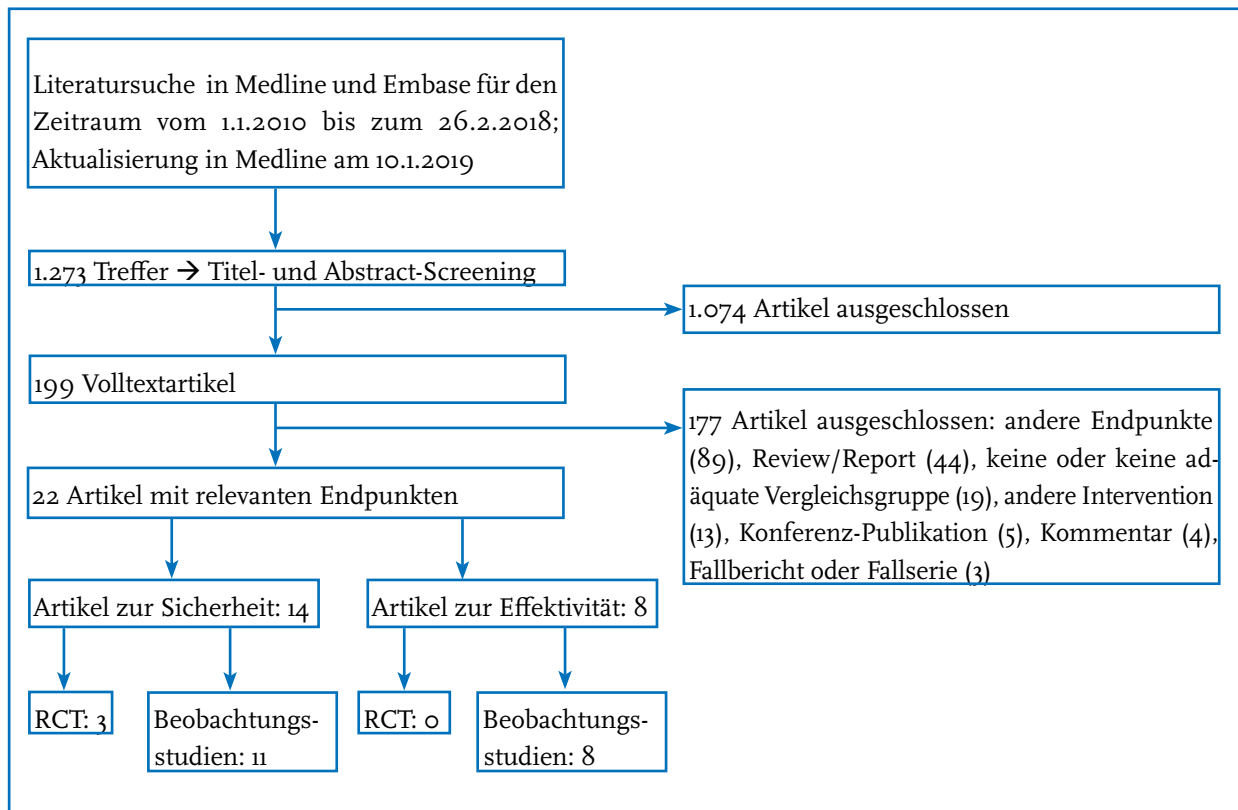


Abb. 1 | Flowchart Literatursuche

Ausschlussgrund: andere Endpunkte (n = 89)

- Abraham, C., Pichichero, M., Eisenberg, J., & Singh, S. (2018). Third-trimester maternal vaccination against pertussis and pertussis antibody concentrations. *Obstetrics & Gynecology*, 131(2), 364-369.
- Abu Raya B, Bamberger E, Almog M, Peri R, Srugo I, Kessel A. Immunization of pregnant women against pertussis: The effect of timing on antibody avidity. *Vaccine*. 2015;33(16):1948-52.
- Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, Gonen R, et al. The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels – A prospective study. *Vaccine*. 2014;32(44):5787-93.
- Abu Raya, B., Srugo, I., & Bamberger, E. (2016). Optimal timing of immunization against pertussis during pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*, 63(1), 143-144.
- Abu Raya, B., Srugo, I., Kessel, A., Peterman, M., Vaknin, A., & Bamberger, E. (2015). The decline of pertussis-specific antibodies after tetanus, diphtheria, and acellular pertussis immunization in late pregnancy. *The Journal of infectious diseases*, 212(12), 1869-1873.
- Atkins, K. E., Fitzpatrick, M. C., Galvani, A. P., & Townsend, J. P. (2016). Cost-effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy in the United States. *American journal of epidemiology*, 183(12), 1159-1170.
- Becerra-Culqui TA(1), Getahun D(2), Chiu V(2), Sy LS(2), Tseng HF. Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination and Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2018 Sep;142(3). pii: e20180120. doi: 10.1542/peds.2018-0120. Epub2018 Aug 13
- Bento, A. I., & Rohani, P. (2016). Forecasting epidemiological consequences of maternal immunization. *Clinical Infectious Diseases*, 63(suppl_4), S205-S212.
- Bosch, J. J., Teper, A., Pollak, F., Libster, R., & Rivarola, M. R. (2016). Seroprevalence Of Bordetella Pertussis In Pregnant Women And Newborns: 016. *Pediatric Pulmonology*, 51, S11.
- Bosch, J., Fernández, H., Polak, F., Musante, G., Libster, R., & Rocca, M. (2017). Seroprevalence of Bordetella pertussis among vaccinated and unvaccinated pregnant women and newborn infants in a university hospital of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*, 115(4), 311-315.
- Byrne, L., Campbell, H., Andrews, N., Ribeiro, S., & Amirthalingam, G. (2018). Hospitalisation of preterm infants with pertussis in the context of a maternal vaccination programme in England. *Archives of disease in childhood*, 103(3), 224-229.
- Caboré RN, Maertens K, Dobly A, Leuridan E, Van Damme P, K. H. Influence of maternal vaccination against diphtheria, tetanus, and pertussis on the avidity of infant antibody responses to a pertussis containing vaccine in Belgium. *Virulence*. 2017;8(7):1245-54.
- Choi, Y. H., Campbell, H., Amirthalingam, G., Van Hoek, A. J., & Miller, E. (2016). Investigating the pertussis resurgence in England and Wales, and options for future control. *BMC medicine*, 14(1), 121.
- Donaldson, B., Jain, P., Holder, B. S., Lindsey, B., Regan, L., & Kampmann, B. (2015). What determines uptake of pertussis vaccine in pregnancy? A cross sectional survey in an ethnically diverse population of pregnant women in London. *Vaccine*, 33(43), 5822-5828.
- Eberhardt, C. S., Blanchard-Rohner, G., Lemaître, B., Boukrid, M., Combesure, C., Othenin-Girard, V., & Siegrist, C. A. (2016). Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clinical Infectious Diseases*, 62(7), 829-836.
- Eberhardt, C. S., Blanchard-Rohner, G., Lemaître, B., Combesure, C., Othenin-Girard, V., Chilin, A., & Siegrist, C. A. (2017). Pertussis antibody transfer to preterm neonates after second-versus third-trimester maternal immunization. *Clinical Infectious Diseases*, 64(8), 1129-1132.
- Ercan, T. E., Sonmez, C., Vural, M., Erginoz, E., Torunoğlu, M. A., & Perk, Y. (2013). Seroprevalance of pertussis antibodies in maternal and cord blood of preterm and term infants. *Vaccine*, 31(38), 4172-4176.
- Erratum: Antibody Responses After Primary Immunization in Infants Born to Women Receiving a Pertussis-containing Vaccine During Pregnancy: Single Arm Observational Study With a Historical Comparator (*Clinical Infectious Diseases* (2015) 61 (1637-44))
- Fallo, A. A., Neyro, S. E., Manonelles, G. V., Lara, C., Hozbor, D., Zintgraff, J., & Canle, O. (2016). Prevalence of pertussis antibodies in maternal blood, cord serum, and infants from mothers with and those without Tdap booster vaccination during pregnancy in Argentina. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 7(1), 11-17.
- Fernández-Cano, M. I., Gil, L. A., & Martí, M. C. (2015). Cost-benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: Cocooning and pregnant vaccination strategies. *Vaccine*, 33(19), 2213-2220.
- Feunou, P. F., Mielcarek, N., & Locht, C. (2016). Reciprocal interference of maternal and infant immunization in protection against pertussis. *Vaccine*, 34(8), 1062-1069.
- Gaillard, M. E., Bottero, D., Zurita, M. E., Carriquiriborde, F., Martin Aispuro, P., Bartel, E., & Hozbor, D. F. (2017). Pertussis Maternal immunization: narrowing the Knowledge gaps on the Duration of Transferred Protective immunity and on Vaccination Frequency. *Frontiers in immunology*, 8, 1099.
- Gall, S. A., Myers, J., & Pichichero, M. (2011). Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *American journal of obstetrics and gynecology*, 204(4), 334-e1.
- Gentile, A., del Valle Juarez, M., Lucion, M. F., Martínez, A. C., Romanin, V., Areso, S., & Mistchenko, A. (2018). Bordetella pertussis (Bp) disease: Before (2003–2011) and after (2013–2016) maternal immunization strategy in a pediatric hospital. *Vaccine*, 36(11), 1375-1380.
- Gesser-Edelsburg, A., Shir-Raz, Y., Hayek, S., Aassaraf, S., & Lowenstein, L. (2017). Despite awareness of recommendations, why do health care workers not immunize pregnant women? *American journal of infection control*, 45(4), 436-439.
- Goldfarb, I., Jennewein, M., Cosgrove, C., Brown, J., Krykbaeva, M., Cooperrider, J., & Riley, L. (2017). Maternal Tdap: how do antibodies protect newborns against pertussis? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(1).
- Gray, L., Quataert, S., Secor-Socha, S., Thornburg, L., Grzesik, K., Muthukrishnan, G., & Mossman, T. (2016, March). Antibody Responses to Pertussis Vaccination in Pregnant Versus Non-Pregnant Subjects. In *REPRODUCTIVE SCIENCES* (Vol. 23, pp. 82A-82A). 2455 TELLER RD, THOUSAND OAKS, CA 91320 USA: SAGE PUBLICATIONS INC.
- Grizas, A. P., Camenga, D., & Vázquez, M. (2012). Cocooning: a concept to protect young children from infectious diseases. *Current opinion in pediatrics*, 24(1), 92-97.

Ausschlussgrund: andere Endpunkte (n = 89)

- Hardy-Fairbanks, A. J., Pan, S. J., Decker, M. D., Johnson, D. R., Greenberg, D. P., Kirkland, K. B. & Bernstein, H. H. (2013). Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *The Pediatric infectious disease journal*, 32(11), 1257-1260.
- Healy C, Rench MA, Swaim LS, et al. Association between third-trimester tdap immunization and neonatal pertussis antibody concentration. *JAMA*. 2018;320(14):1464-70.
- Healy, C. M., Rench, M. A., & Baker, C. J. (2012). Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clinical infectious diseases*, 56(4), 539-544.
- Healy, C. M., Rench, M. A., Wootton, S. H., & Castagnini, L. A. (2015). Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. *The Pediatric infectious disease journal*, 34(1), 22-26.
- Heininger, U., Riffelmann, M., Bär, G., Rudin, C., & von König, C. H. W. (2013). The protective role of maternally derived antibodies against *Bordetella pertussis* in young infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 32(6), 695-698.
- Hincapié-Palacio D(1), Hoyos MC(2), Ochoa J(2), Montoya N(2), García D(3), Osorio E(3); Pertussis Working Group. Effect of maternal immunization against pertussis in Medellín and the metropolitan area, Colombia, 2016-2017. *Vaccine*. 2018 Jun 22;36(27):3984-3991. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.020. Epub 2018 May 19.
- Huygen, K., Caboré, R. N., Maertens, K., Van Damme, P., & Leuridan, E. (2015). Humoral and cell mediated immune responses to a pertussis containing vaccine in pregnant and nonpregnant women. *Vaccine*, 33(33), 4117-4123.
- Huynh, J., & McMullan, B. (2016). Antibody responses in infants after antenatal maternal pertussis vaccination. *Journal of paediatrics and child health*, 52(8), 850-850.
- Jones, C., Pollock, L., Barnett, S. M., Battersby, A., & Kampmann, B. (2013). Specific antibodies against vaccine-preventable infections: a mother-infant cohort study. *BMJ open*, 3(4), e002473.
- Jones, C., Pollock, L., Barnett, S. M., Battersby, A., & Kampmann, B. (2014). The relationship between concentration of specific antibody at birth and subsequent response to primary immunization. *Vaccine*, 32(8), 996-1002.
- Kara EO, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Litt D, Eletu S, et al. Survey of household contacts of infants with laboratory-confirmed pertussis infection during a national pertussis outbreak in England and Wales. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(2):140-5.
- Kent, A., Ladhani, S. N., Andrews, N. J., Matheson, M., England, A., Miller, E. & PUNS study group. (2016). Pertussis Antibody Concentrations in Infants Born Prematurely to Mothers Vaccinated in Pregnancy. *Pediatrics*, 138(1).
- Kharbanda, E. O., Vazquez-Benitez, G., Lipkind, H., Naleway, A. L., Klein, N. P., Cheetham, T. C., & Nordin, J. D. (2014). Receipt of pertussis vaccine during pregnancy across 7 Vaccine Safety Datalink sites. *Preventive medicine*, 67, 316-319.
- Khodr, Z. G., Bukowski, A. T., Gumbs, G. R., & Conlin, A. M. S. (2017). Tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination during pregnancy and reduced risk of infant acute respiratory infections. *Vaccine*, 35(42), 5603-5610.
- Ladhani, S. N., Andrews, N. J., Southern, J., Jones, C. E., Amirthalingam, G., Waight, P. A. & Burbidge, P. (2015). Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clinical infectious diseases*, 61(11), 1637-1644.
- Leuridan, E., Hens, N., Peeters, N., de Witte, L., Van der Meeren, O., & Van Damme, P. (2011). Effect of a prepregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(7), 608-610.
- Lugnér, A. K., van der Maas, N., van Boven, M., Mooi, F. R., & de Melker, H. E. (2013). Cost-effectiveness of targeted vaccination to protect new-borns against pertussis: comparing neonatal, maternal, and cocooning vaccination strategies. *Vaccine*, 31(46), 5392-5397.
- MacDougall, D. M., Halperin, B. A., Langley, J. M., McNeil, S. A., MacKinnon-Cameron, D., Li, L., & Halperin, S. A. (2016). Knowledge, attitudes, beliefs, and behaviors of pregnant women approached to participate in a Tdap maternal immunization randomized, controlled trial. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 12(4), 879-885.
- Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Vermeiren S, Hens N, Van Damme P, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age. 2016;34(31):3613-9.
- Maertens, K., Braeckman, T., Top, G., Van Damme, P., & Leuridan, E. (2016). Maternal pertussis and influenza immunization coverage and attitude of health care workers towards these recommendations in Flanders, Belgium. *Vaccine*, 34(47), 5785-5791.
- Maertens, K., Burbidge, P., Van Damme, P., Goldblatt, D., & Leuridan, E. (2017). Pneumococcal immune response in infants whose mothers received tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccination during pregnancy. *The Pediatric infectious disease journal*, 36(12), 1186-1192.
- Maertens, K., Caboré, R. N., Huygen, K., Vermeiren, S., Hens, N., Van Damme, P., & Leuridan, E. (2016). Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age. *Vaccine*, 34(31), 3613-3619.
- Maertens, K., Hoang, T. T. H., Nguyen, T. D., Caboré, R. N., Duong, T. H., Huygen, K. & Leuridan, E. (2016). The effect of maternal pertussis immunization on infant vaccine responses to a booster pertussis-containing vaccine in Vietnam. *Clinical Infectious Diseases*, 63(suppl_4), S197-S204.
- Maertens, K., Hoang, T. T. H., Nguyen, T. D., Caboré, R. N., Duong, T. H., Huygen, K., Hens, N., Van Damme, P., Dang, D. A. and Leuridan, E.
- Maertens, K., Tran, T. M. P., Hens, N., Van Damme, P., & Leuridan, E. (2017). Effect of prepregnancy pertussis vaccination in young infants. *The Journal of infectious diseases*, 215(12), 1855-1861.
- McAuslane, H., Andrews, N., Coole, L., & Wensley, A. (2014). A survey of maternal pertussis vaccine uptake in England. *International Journal of Infectious Diseases*, 21, 434.
- McHugh L(1), Marshall HS(2), Perrett KP(3), Nolan T(3), Wood N(4), Lambert SB(5), Richmond P(6), Ware RS(7), Binks P(1), Binks MJ(1), Andrews RM(1)(8). The Safety of Influenza and Pertussis Vaccination in Pregnancy in a Cohort of Australian Mother-Infant Pairs, 2012-2015: The FluMum Study. *Clin Infect Dis*. 2018 Nov 23. doi: 10.1093/cid/ciy517
- Naidu, M. A., Muljadi, R., Davies-Tuck, M. L., Wallace, E. M., & Giles, M. L. (2016). The optimal gestation for pertussis vaccination during pregnancy: a prospective cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(2), 237-e1.

Fortsetzung

Ausschlussgrund: andere Endpunkte (n = 89)

- Naidu, M., Wallace, E., & Giles, M. (2015, April). Pertussis vaccine: when is the optimal time to vaccinate during pregnancy?. In *BJOG-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY* (Vol. 122, pp. 365-365). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY-BLACKWELL.
- Perry, J., Towers, C. V., Weitz, B., & Wolfe, L. (2017). Patient reaction to Tdap vaccination in pregnancy. *Vaccine*, 35(23), 3064-3066.
- Pesco, P., Bergero, P., Fabricius, G., & Hozbor, D. (2014). Modelling the effect of changes in vaccine effectiveness and transmission contact rates on pertussis epidemiology. *Epidemics*, 7, 13-21.
- Plans, P., Álvarez, E., De Ory, F., Campins, M., Payà, T., Balfagón, P. & Domínguez, A. (2014). Prevalence of antibody to *Bordetella pertussis* in neonates and prevalence of recent pertussis infection in pregnant women in Catalonia (Spain) in 2003 and 2013. *The Pediatric infectious disease journal*, 33(11), 1114-1118.
- Poirrier, J. E., Mungall, B., Lee, I. H., Terlinden, A., & Curran, D. (2014). Cost-effectiveness of maternal immunisation for pertussis in New Zealand. *Value in Health*, 17(7), A806.
- Quinello, C., Quintilio, W., Carneiro-Sampaio, M., & Palmeira, P. (2010). Passive Acquisition of Protective Antibodies Reactive with *Bordetella pertussis* in Newborns via Placental Transfer and Breast-feeding. *Scandinavian journal of immunology*, 72(1), 66-73.
- Raya, B. A., Bamberger, E., Almog, M., Peri, R., Srugo, I., & Kessel, A. (2015). Immunization of pregnant women against pertussis: the effect of timing on antibody avidity. *Vaccine*, 33(16), 1948-1952.
- Raya, B. A., Srugo, I., Kessel, A., Peterman, M., Bader, D., Gonen, R., & Bamberger, E. (2014). The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels—a prospective study. *Vaccine*, 32(44), 5787-5793.
- Raya, B. A., Srugo, I., Kessel, A., Peterman, M., Bader, D., Peri, R. & Bamberger, E. (2014). The induction of breast milk pertussis specific antibodies following gestational tetanus–diphtheria–acellular pertussis vaccination. *Vaccine*, 32(43), 5632-5637.
- Saffar, M. J., Ajami, A., Moslemizadeh, N., Khalilian, A., Saffar, H., & Shojai, J. (2013). Pertussis Seroimmunity and One Year Immunogenicity of Combined Adult Type Pertussis Vaccine in Pre marriage Girls, 2009-2011. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 23(98), 190-198.
- Sartori AMC, de Soárez PC, Fernandes EG, Gryninger LCF, Viscondi JYK, Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of universal maternal immunization with tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2016;34(13):1531-9.
- Shakib JH, Ralston S, Raissy HH, Stoddard GJ, Edwards KM, Byington CL. Pertussis antibodies in postpartum women and their newborns. *J Perinatol*. 2010;30(2):93-7.
- Smallenburg LCS, van Welie NA, Elvers LH, van Huisseling JCM, Teunis PFM, Versteegh FGA. Decline of IgG pertussis toxin measured in umbilical cord blood, and neonatal and early infant serum. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(9):1541-5.
- Smallenburg, L. C. S., Van Welie, N. A., Elvers, L. H., van Huisseling, J. C. M., Teunis, P. F. M., & Versteegh, F. G. A. (2014). Decline of IgG pertussis toxin measured in umbilical cord blood, and neonatal and early infant serum. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 33(9), 1541-1545.
- Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al. Association of tdap vaccination with acute events and adverse birth outcomes among pregnant women with prior tetanus-containing immunizations. *JAMA*. 2015;314(15):1581-7.
- Sukumaran, L., McCarthy, N. L., Kharbanda, E. O., McNeil, M. M., Naleway, A. L., Klein, N. P., ... & Weintraub, E. S. (2015). Association of Tdap vaccination with acute events and adverse birth outcomes among pregnant women with prior tetanus-containing immunizations. *Jama*, 314(15), 1581-1587.
- Sukumaran, L., McCarthy, N. L., Kharbanda, E. O., Vazquez-Benitez, G., Lipkind, H. S., Jackson, L., ... & Kawai, A. T. (2018). Infant hospitalizations and mortality after maternal vaccination. *Pediatrics*, 141(3), e20173310.
- Sukumaran, L., McCarthy, N. L., Kharbanda, E. O., Weintraub, E., Vazquez-Benitez, G., McNeil, M. M. & Lugg, M. M. (2015). Safety of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis and influenza vaccinations in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 126(5), 1069.
- Terranella, A., Asay, G. R. B., Messonnier, M. L., Clark, T. A., & Liang, J. L. (2013). Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 68(9), 615-616.
- Türkoglu, E., Sönmez, C., Özer, E., Çöplü, N., & Kurugöl, Z. (2016). Low pertussis antibody levels in maternal and umbilical cord blood samples in Turkey. *The Turkish journal of pediatrics*, 58(6), 573-578.
- van den Berg, J. P., Westerbeek, E. A., Berbers, G. A., van Gageldonk, P. G., van der Klis, F. R., & van Elburg, R. M. (2010). Transplacental transport of IgG antibodies specific for pertussis, diphtheria, tetanus, haemophilus influenzae type b, and *Neisseria meningitidis* serogroup C is lower in preterm compared with term infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 29(9), 801-805.
- van Hoek, A. J., Andrews, N., Campbell, H., Amirthalingam, G., Edmunds, W. J., & Miller, E. (2013). The social life of infants in the context of infectious disease transmission; social contacts and mixing patterns of the very young. *PloS one*, 8(10), e76180.
- van Hoek, A. J., Campbell, H., Amirthalingam, G., Andrews, N., & Miller, E. (2016). Cost-effectiveness and programmatic benefits of maternal vaccination against pertussis in England. *Journal of Infection*, 73(1), 28-37.
- Vilajeliu, A., Ferrer, L., Munrós, J., Goncé, A., López, M., Costa, J., ... & PERTU Working Group. (2016). Pertussis vaccination during pregnancy: antibody persistence in infants. *Vaccine*, 34(33), 3719-3722.
- Villarreal Perez, J. Z., Ramírez Aranda, J. M., de la O Cavazos, M., Zamudio Osuna, M. D. J., Perales Dávila, J., Ballesteros Elizondo, M. R. & Rodríguez González, A. M. (2017). Randomized clinical trial of the safety and immunogenicity of the Tdap vaccine in pregnant Mexican women. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 13(1), 128-135.
- Villarreal-Pérez, J. Z., Ramírez-Aranda, J. M., Rodríguez-Rodríguez, I., Perales-Dávila, J., García-Elizondo, F. J., Gómez-Gómez, C., ... & Ballesteros-Elizondo, R. (2014). Absence of antibodies against *Bordetella pertussis* in pregnant women and newborns in the state of Nuevo Leon. *Journal of perinatal medicine*, 42(5), 649-654.
- Voysey, M., Kelly, D. F., Fanshawe, T. R., Sadarangani, M., O'brien, K. L., Perera, R., & Pollard, A. J. (2017). The influence of maternally derived antibody and infant age at vaccination on infant vaccine responses: an individual participant meta-analysis. *JAMA pediatrics*, 171(7), 637-646.

Fortsetzung

Ausschlussgrund: andere Endpunkte (n = 89)

- Wanlapakorn, N., Thongmee, T., Vichaiwattana, P., Leuridan, E., Vongpunswad, S., & Poovorawan, Y. (2017). Antibodies to Bordetella pertussis antigens in maternal and cord blood pairs: a Thai cohort study. *PeerJ*, 5, e4043.
- Warfel, J. M., Papin, J. F., Wolf, R. F., Zimmerman, L. I., & Merkel, T. J. (2014). Maternal and neonatal vaccination protects newborn baboons from pertussis infection. *The Journal of infectious diseases*, 210(4), 604-610.
- Westra, T. A., de Vries, R., Tamminga, J. J., Sauboin, C. J., & Postma, M. J. (2010). Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands. *Clinical therapeutics*, 32(8), 1479-1495.
- Winter, K., Cherry, J. D., & Harriman, K. (2016). Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination on pertussis severity in infants. *Clinical Infectious Diseases*, ciw633.
- Zerbo, O., Chan, B., Goddard, K., Lewis, N., Bok, K., Klein, N. P., & Baxter, R. (2016). Kaiser Permanente Northern California pregnancy database: Description and proof of concept study. *Vaccine*, 34(46), 5519-5523.
- Zhu, Y., van Boemmel-Wegmann, S., & Albogami, Y. (2016). Repeat Tdap Vaccination and Adverse Birth Outcomes. *Jama*, 315(12), 1285-1286.

Ausschlussgrund: Review/Report (n = 44)

- Abu Raya B, Edwards KM, Scheifele DW, Halperin SA. Pertussis and influenza immunisation during pregnancy: a landscape review. *Lancet Infect Dis*. 2017.
- Amirthalingam G, Letley L, Campbell H, Green D, Yarwood J, Ramsay M. Lessons learnt from the implementation of maternal immunization programs in England. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(11):2934-9.
- Amirthalingam, G. (2013). Strategies to control pertussis in infants. *Archives of disease in childhood*, 98(7), 552-555.
- Amirthalingam, G., Letley, L., Campbell, H., Green, D., Yarwood, J., & Ramsay, M. (2016). Lessons learnt from the implementation of maternal immunization programs in England. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 12(11), 2934-2939.
- Augustynowicz, E., Lutyńska, A., Piotrowska, A., & Paradowska-Stankiewicz, I. (2017). The safety and effectiveness of vaccination against influenza and pertussis in pregnant women. *Przegląd epidemiologiczny*, 71(1), 55-67.
- Baclic O, Tunis M, Rotondo J, Saboui M, Duchesne-Belanger S, Brophy J, et al. Literature Review on Immunization in Pregnancy with Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Reduced Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine: Safety, Immunogenicity and Effectiveness: An Advisory Committee Review Advisory Committee on Immunization (NACI). Ottawa: National Advisory Committee on Immunization (NACI); 2018.
- Bento, A. I., King, A. A., & Rohani, P. (2017). Maternal pertussis immunisation: clinical gains and epidemiological legacy. *Eurosurveillance*, 22(15).
- Bethancourt, C. N., Wang, T. L., & Bocchini, J. A. (2017). Vaccination during pregnancy: First line of defense for expecting mothers and vulnerable young infants. *Current opinion in pediatrics*, 29(6), 737-743.
- Blanchard-Rohner, G., & Eberhardt, C. (2017). Review of maternal immunisation during pregnancy: focus on pertussis and influenza. *Swiss medical weekly*, 147(4344).
- Bont, L. J., Bekker, M. N., & Rots, N. (2016). Infection prevention in newborns through maternal vaccination: current insights and developments. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 160, D411-D411.
- Campbell H, Gupta S, Dolan GP, Kapadia SJ, Kumar Singh A, Andrews N, et al. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *J Med Microbiol*. 2018;67(10):1426-56.
- Campbell, P. T., McVernon, J., & Geard, N. (2017). Determining the best strategies for maternally targeted pertussis vaccination using an individual-based model. *American journal of epidemiology*, 186(1), 109-117.
- Cherry JD. Pertussis in Young Infants Throughout the World. *Clin Infect Dis*. 2016;63(suppl_4):S119-S22.
- Eberhardt, C. S., & Siegrist, C. A. (2017). What is wrong with pertussis vaccine immunity? Inducing and recalling vaccine-specific immunity. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 9(12), a029629.
- Furuta M, Sin J, Ng ESW, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC pregnancy and childbirth*. 2017;17(1):390.
- Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, Hsia Y, Amirthalingam G, Heath PT, et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017.
- Hartzell JD, Blaylock JM. Whooping cough in 2014 and beyond: An update and review. *Chest*. 2014;146(1):205-14.
- Keller-Stanislowski, B., Englund, J. A., Kang, G., Mangtani, P., Neuzil, K., Nohynek, H., ... & Zuber, P. (2014). Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine*, 32(52), 7057-7064.
- Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt H-J. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):449-86.
- Kuehn, B. M. (2010). Panel backs wider pertussis vaccination to curb outbreaks, prevent deaths. *JAMA*, 304(24), 2684-2686.
- Leuridan, E. (2017). Pertussis vaccination in pregnancy: state of the art. *vaccine*, 35(35), 4453-4456.
- Leuridan, E., Hoang, T. T. H., Dang, D. A. and Van Damme, P. Pertussis Vaccination and Pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 57, Issue 3, 1 August 2013, Pages 471-472, <https://doi.org/10.1093/cid/cit217>
- Maertens, K., De Schutter, S., Braeckman, T., Baerts, L., Van Damme, P., De Meester, I., & Leuridan, E. (2014). Breastfeeding after maternal immunisation during pregnancy: providing immunological protection to the newborn: a review. *Vaccine*, 32(16), 1786-1792.
- McMillan M, Clarke M, Parrella A, Fell DB, Amirthalingam G, Marshall HS. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):560-73.
- Niewiesk S. Maternal Antibodies: Clinical Significance, Mechanism of Interference with Immune Responses, and Possible Vaccination Strategies. *Frontiers in immunology*. 2014;5:446.

Fortsetzung

Ausschlussgrund: Review/Report (n = 44)

- Omer, S. B. (2017). Maternal immunization. *New England Journal of Medicine*, 376(13), 1256-1267.
- Perrett, K. P., & Nolan, T. M. (2017). Immunization during pregnancy: impact on the infant. *Pediatric Drugs*, 19(4), 313-324.
- Raya, B. A., Edwards, K. M., Scheifele, D. W., & Halperin, S. A. (2017). Pertussis and influenza immunisation during pregnancy: a landscape review. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(7), e209-e222.
- Swamy, G. K., & Beigi, R. H. (2015). Maternal benefits of immunization during pregnancy. *Vaccine*, 33(47), 6436-6440.
- Swamy, G. K., & Garcia-Putnam, R. (2013). Vaccine-preventable diseases in pregnancy. *American journal of perinatology*, 30(02), 089-098.
- Swamy, G. K., & Garcia-Putnam, R. (2014). Maternal immunization to benefit the mother, fetus, and infant. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 41(4), 521-534.
- Swamy, G. K., & Heine, R. P. (2015). Vaccinations for pregnant women. *Obstetrics and gynecology*, 125(1), 212.
- Switzer, C., Dukanovic, J., Weibel, D., & Sturkenboom, M. (2017, August). Identifying GAIA Outcomes in Maternal Immunization Studies. In *PHARMACOEPIDEMOLOGY AND DRUG SAFETY* (Vol. 26, pp. 619-619). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.
- Urwiler, P., & Heininger, U. (2014). Protecting newborns from pertussis—the challenge of complete cocooning. *BMC infectious diseases*, 14(1), 397.
- van den Biggelaar, A. H., & Poolman, J. T. (2016). Predicting future trends in the burden of pertussis in the 21st century: implications for infant pertussis and the success of maternal immunization. *Expert review of vaccines*, 15(1), 69-80.
- Verweij, M., Lambach, P., Ortiz, J. R., & Reis, A. (2016). Maternal immunisation: ethical issues. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(12), e310-e314.
- Vilajeliu, A., García-Basteiro, A. L., & Bayas, J. M. (2015). Protecting newborns against pertussis: the value of vaccinating during pregnancy.
- Vilca, L. M., & Esposito, S. (2018). The crucial role of maternal care providers as vaccinators for pregnant women. *Vaccine*, 36(36), 5379-5384.
- Villena, R., Vidal, P., Carrillo, F., & Salinas, M. (2017). Pertussis vaccination in pregnancy: security and effectiveness in the protection of the infant. *Revista chilena de pediatría*, 88(3), 318-323.
- Wiley, K. E., Zuo, Y., Macartney, K. K., & McIntyre, P. B. (2013). Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*, 31(4), 618-625.
- Wiley, K., Regan, A., & McIntyre, P. (2017). Immunisation and pregnancy—who, what, when and why?. *Australian prescriber*, 40(4), 122.
- Wirsing von Koenig CH, Riffelmann M, Coenye T. Bordetella and related genera. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock, D.W., editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 2011.
- World Health Organization. (2015). Pertussis vaccines: WHO position paper—August 2015. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 90(35), 433-458.
- Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RCW. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(9):974-80.

Ausschlussgrund: keine oder keine adäquate Vergleichsgruppe (n = 19)

- Datwani, H., Moro, P. L., Harrington, T., & Broder, K. R. (2015). Chorioamnionitis following vaccination in the vaccine adverse event reporting system. *Vaccine*, 33(27), 3110-3113.
- Fortner, K. B., Edwards, K. M., Broder, K. R., Jimenez, N., Zhu, Y., Walter, E. B., & Swamy, G. K. (2016). 343: Reactogenicity of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 214(1), S193-S194.
- Fortner, K. B., Swamy, G. K., Broder, K. R., Jimenez-Truque, N., Zhu, Y., Moro, P. L., & Yoder, S. (2018). Reactogenicity and immunogenicity of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant and nonpregnant women. *Vaccine*, 36(42), 6354-6360.
- Moro, P. L., Cragan, J., Lewis, P., & Sukumaran, L. (2017). Major birth defects after vaccination reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990 to 2014. *Birth defects research*, 109(13), 1057-1062.
- Moro, P. L., Cragan, J., Tepper, N., Zheteyeva, Y., Museru, O., Lewis, P., & Broder, K. (2016). Enhanced surveillance of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccines in pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2011–2015. *Vaccine*, 34(20), 2349-2353.
- Perry, J., Towers, C. V., Weitz, B., & Wolfe, L. (2017). Patient reaction to Tdap vaccination in pregnancy. *Vaccine*, 35(23), 3064-3066.
- Petousis-Harris, H., Walls, T., Watson, D., Paynter, J., Graham, P., & Turner, N. (2016). Safety of Tdap vaccine in pregnant women: an observational study. *BMJ open*, 6(4), e010911.
- Regan AK, Tracey LE, Blyth CC, Richmond PC, Effler PV. A prospective cohort study assessing the reactogenicity of pertussis and influenza vaccines administered during pregnancy. *Vaccine*. 2016;34(20):2299-304.
- Sukumaran, L., McCarthy, N. L., Kharbanda, E. O., Weintraub, E., Vazquez-Benitez, G., McNeil, M. M., ... & Lugg, M. M. (2015). Safety of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis and influenza vaccinations in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 126(5), 1069.
- Talbot, E. A., Brown, K. H., Kirkland, K. B., Baughman, A. L., Halperin, S. A., & Broder, K. R. (2010). The safety of immunizing with tetanus–diphtheria–acellular pertussis vaccine (Tdap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak. *Vaccine*, 28(50), 8001-8007.
- Vizzotti, C., Juarez, M. V., Bergel, E., Romanin, V., Califano, G., Sagradini, S., & Manzur, J. (2016). Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. *Vaccine*, 34(50), 6223-6228.
- Vizzotti, C., Neyro, S., Katz, N., Juárez, M. V., Carrega, M. P., Aquino, A., & Fullone, F. K. (2015). Maternal immunization in Argentina: a storyline from the perspective of a middle income country. *Vaccine*, 33(47), 6413-6419.

Fortsetzung

Ausschlussgrund: keine oder keine adäquate Vergleichsgruppe (n = 19)

Walls T, Graham P, Petousis-Harris H, Hill L, Austin N. Infant outcomes after exposure to Tdap vaccine in pregnancy: An observational study. *BMJ Open* 2016;6.

Walls, T., Graham, P., Petousis-Harris, H., Hill, L., & Austin, N. (2016). Infant outcomes after exposure to Tdap vaccine in pregnancy: an observational study. *BMJ open*, 6(1), e009536.

Wang, Min & Khromava, Alena & Mahmood, Asif & Dickson, Najla. (2011). Pregnant Women Receiving Tetanus-Diphtheria-Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine: 6 Years of Adacel Vaccine Pregnancy Registry Data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 20. S60-S61.

Wanlapakorn, N., Maertens, K., Chaithongwongwatthana, S., Srimuan, D., Suratannon, N., Vongpunsawad, S., ... & Poovorawan, Y. (2018). Assessing the reactogenicity of Tdap vaccine administered during pregnancy and antibodies to *Bordetella pertussis* antigens in maternal and cord sera of Thai women. *Vaccine*, 36(11), 1453-1459.

Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):3–8pmid:27624955

Winter, K., Zipprich, J., Harriman, K. Pertussis in California: A Tale of 2 Epidemics. *Pediatr Infect Dis J* Volume37, Number 4, April 2018

Zheteyeva, Y. A., Moro, P. L., Tepper, N. K., Rasmussen, S. A., Barash, F. E., Revzina, N. V. & Tokars, J. I. (2012). Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*, 207(1), 59-e1.

Ausschlussgrund: andere Intervention (n = 13)

Castagnini LA, Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Munoz FM, Baker CJ. Impact of Maternal Postpartum Tetanus and Diphtheria Toxoids and Acellular Pertussis Immunization on Infant Pertussis Infection. *Clin Infect Dis*. 2012;54(1):78-84.

Leuridan, E., Hens, N., Peeters, N., de Witte, L., Van der Meeren, O., & Van Damme, P. (2011). Effect of a prepregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(7), 608-610.

Morgan, J. L., Baggari, S. R., McIntire, D. D., & Sheffield, J. S. (2015). Pregnancy outcomes after antepartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination. *Obstetrics & Gynecology*, 125(6), 1433-1438.

Munoz, F., & Englund, J. (2011). Infant pertussis: is cocooning the answer? *Clin Infect Dis*, 2011, 53:893 – 896

O'Connell, A., Tummon, A., Coleman, K., Jordan, A., McCormack, J., & Kelly, M. E. (2017). Antenatal Pertussis Vaccination: Why are General Practitioners Reluctant? A Mixed Methods StudySetting. *Irish medical journal*, 110(9), 634-634.

Quinn HE, Snelling TL, Habig A, Chiu C, Spokes PJ, McIntyre PB. Parental Tdap Boosters and Infant Pertussis: A Case-Control Study. *Pediatrics*. 2014;134(4):713-20.

Quinn, H. E., Snelling, T. L., Habig, A., Chiu, C., Spokes, P. J., & McIntyre, P. B. (2014). Parental Tdap boosters and infant pertussis: a case-control study. *Pediatrics*, 134(4), 713-720.

Shakib, J. H., Ralston, S., Raissy, H. H., Stoddard, G. J., Edwards, K. M., & Byington, C. L. (2010). Pertussis antibodies in postpartum women and their newborns. *Journal of Perinatology*, 30(2), 93.

Swamy, G. K., & Wheeler, S. M. (2014). Neonatal pertussis, cocooning and maternal immunization. *Expert review of vaccines*, 13(9), 1107-1114.

Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):3–8pmid:27624955

Wood, N., & Siegrist, C. A. (2011). Neonatal immunization: where do we stand? *Current opinion in infectious diseases*, 24(3), 190-195.

Wood, N., Marshall, H., White, O. J., Holt, P. G., & McIntyre, P. (2014). Antibody and cell-mediated immunity to pertussis 4 years after monovalent acellular pertussis vaccine at birth. *The Pediatric infectious disease journal*, 33(5), 511-517.

Wood, N., Nolan, T., Marshall, H., Richmond, P., Gibbs, E., Perrett, K., & McIntyre, P. (2018). Immunogenicity and safety of monovalent acellular pertussis vaccine at birth: a randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*, 172(11), 1045-1052.

Fortsetzung

Bradley Layton J, Butler AM, Li D, Boggess KA, Becker-Dreps S. Safety of Tdap vaccination in pregnancy. *Pharmacoepidemiology and Drug*, Vol.25, 505-506

Dabrera G. Maternal pertussis vaccination is effective in preventing pertussis in infants: a case-control study in England and Wales, 2012-2013. *ESCAIDE*; 5-7 November, 2014; Stockholm: ECDC; 2014

Judy A., Singh A., Lee H., Gaskari S., Brodzinsky L., Vik J., et al. Tdap vaccination safety in pregnancy: A comparison of neonatal and obstetric outcomes among women receiving antepartum and postpartum vaccination. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Conference: 35th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine: The Pregnancy Meeting. San Diego, CA United States. Conference Publication: (var. pagings). 212 (1 SUPPL. 1) (pp S300-S301); Mosby Inc.; 2015.

Qiang Y, Chillarige Y, Said M, et al. Feasibility of using the Medicaid Statistical Information System (MSIS) to assess safety and effectiveness of 3rd trimester vaccination: A case study with tetanus toxoid, reduced diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis (Tdap). *Pharmacoepidemiology and Drug* 2016;25:333.

Rega, A., Moore, H., De Klerk, N., & Effler, P. (2016, October). Maternal Vaccinations in Australia-Uptake, Safety and Impact. In *AUSTRALIAN & NEW ZEALAND JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNAECOLOGY* (Vol. 56, pp. 13-14). 111 River St. Hoboken 07030-5774, NJ USA: Wiley-Blackwell.

Ausschlussgrund: Kommentar (n=4)

Healy, C. M., Rench, M. A., & Baker, C. J. Reply to Leuridan et al. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 57, Issue 3, 1 August 2013, Pages 472–473, <https://doi.org/10.1093/cid/cit219>

James D. Cherry, Editorial Commentary: The Effect of Tdap Vaccination of Pregnant Women on the Subsequent Antibody Responses of Their Infants, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 61, Issue 11, 1 December 2015, Pages 1645–1647, <https://doi.org/10.1093/cid/civ700>

Fortsetzung

Ausschlussgrund: Kommentar (n=4)

Millar, M. R., & Sanz, M. G. (2015). The administration of pertussis vaccine to pregnant women was associated with a small increased risk of chorioamnionitis, but not an increased risk of hypertensive disorders or preterm birth. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 20(2), 73-73.

Sukumaran, L., & Omer, S. B. (2016). Repeat Tdap Vaccination and Adverse Birth Outcomes—Reply. *Jama*, 315(12), 1286-1286.

Ausschlussgrund: Fallbericht oder Fallserie (n = 3)

Acosta, J., Benages, C., Díaz, M. A., Xiberta, M., & Muñiz, F. (2016). Preventing pertussis in the early infant: Development and results of a prenatal vaccination program. *Acta Medica International*, 3(2), 78.

Cabrera-Maqueda, J. M., Hernández-Clares, R., Baidez-Guerrero, A. E., Pío-Rendón, J. I. B., & Fernández, J. J. M. (2017). Optic neuritis in pregnancy after Tdap vaccination: Report of two cases. *Clinical neurology and neurosurgery*, 160, 116-118.

Maqueda, J. M. C., Ester, B. G. A., Clares, R. H., Luna, F. R., Ana, M. O., LALLANA, J. M., & Fernández, J. M. (2017). Optic neuritis during pregnancy following Tdpa vaccination: report of two cases. (P5. 188). *Neurology*, 88(16 Supplement), P5-188.

Tab. 4 | Ausgeschlossene Studien

Tab. 5a | In den systematischen Review eingeschlossene Studien zu den Sicherheitsendpunkten

Autoren	Setting/ Datenquellen	Zeitraum	Studien- design	Studienteilnehmerinnen	Intervention/ Vergleichsintervention in der Schwangerschaft	Final N/N potentially eligible (%)	Interventi- onsgruppe	Kontroll- gruppe	Untersuchte Endpunkte
Munoz, 2014; USA (43)	3 National Institute of Health Vaccine Treatment Evaluation Units (Houston, Durham, Seattle)	Okt. 2008 bis Mai 2012	RCT	Schwangere im Alter von 18–45 Jahren ohne chronische Vorerkrankungen, die keine tetanushaltige Impfung während der vergangenen 2 Jahre erhalten hatten, mit unkomplizierten Einlingsschwangerschaften, mit unauffälligen Vorsorgeuntersuchungen	Tdap (Adacel) in 30.–32. SSW vs. Placebo	–	33	15	Akute unerwünschte Ereignisse; perinatale Komplikationen
Hoang, 2016; Vietnam (42)	Primärversorgung (drei Dörfer)	2012 bis 2013	RCT	Schwangere im Alter von 18–41 Jahren ohne schwere Vorerkrankungen, mit niedrigem Risiko für Schwangerschaftskomplikationen, ohne febrile Erkrankung in den 72h vor Impfung; kein Erhalt von Impfungen oder Blutprodukten in den letzten 4 Wochen und keine Tdap Impfung in den vergangenen 10 Jahren	Tdap (Adacel) in 20.–30. SSW vs. TT	–	51	48	Akute unerwünschte Ereignisse; geburtshilfliche und perinatale Komplikationen
Halperin, 2018; Kanada (44)	Keine Information, multizentri- sche Studie in Halifax, Montreal, Ottawa, Calgary, Edmonton, Vancouver	Nov. 2007 bis Juni 2011 und März 2012 bis April 2014	RCT	Gesunde Schwangere im Alter von 18–45 Jahren ohne schwere Vorerkrankungen, mit niedrigem Risiko für Schwangerschafts-komplicationen, ohne Pertussis-Diagnose oder TT/Tdap Impfung in den letzten 5 Jahren; kein Erhalt von Blutprodukten in den letzten 3 Monaten oder anderen Impfungen (außer Influenza) in den letzten 2 Wochen	Tdap (Adacel) ≥ 30. SSW vs. TT	273/304	134	138	Akute und schwanger- schaftsbezogene Sicherheitsend- punkte
Berenson, 2016; USA (45)	Universitätsklinik, klinische Daten aus Krankenhausakten	Nov. 2012 bis Juni 2014	RKS	Einlingsschwangerschaften mit Geburt ab der 27 SSW, mindestens 4 Schwangerschafts-Vorsorgeuntersuchungen	Tdap in jeglicher SSW vs. kein Tdap	–	1.109	650	Geburtshilfliche und perinatale Komplikationen
DeSilva, 2016; USA (47)	7 "Vaccine Safety Datalink" Studienstandorte (Analyse von elektronischen Gesundheitsdaten)	Jan. 2007 bis Sept. 2013	RKS	Einlingsschwangerschaften mit Lebendgeburten, kontinuierlicher Versicherungsstatus über den Zeitraum 6 Monate vor der letzten Regel bis 6 Monate nach Entbindung, mindestens 1 Schwangerschafts-Vorsorgeuntersuchung; Neugeborenes: Geburtsgewicht und SSW vorhanden; versichert für mind. 4 Wochen nach Geburt, mind. 1 ambulante Arztvorstellung im ersten Lebensjahr; Ausschluss: mütterlicher Diabetes oder Einnahme teratogener Medikation in der Schwangerschaft, kongenitale Infektionen oder chromosomale Anomalien	Tdap < 14. SSW; Tdap in 27.–36. SSW; Tdap in jeglicher SSW vs. kein Tdap	324.463 Einlings- geburten	41.654	282.809	Mikrozephalie und andere ausgewählte schwere angeborene Fehlbildungen
DeSilva, 2017; USA (46)	7 „Vaccine Safety Datalink“ Studienorte	Jan. 2010 bis Nov. 2013	RKS	Einschlusskriterien siehe DeSilva, 2016 Ausschluss: Frauen, die eine Lebendimpfung während der Schwangerschaft erhalten hatten	Tdap in 27.–36. SSW; Tdap in jeglicher SSW vs. kein Tdap	197.654 /243.981 Lebend- geburten einge- schlossen (81 %)	45.008	152.556	Geburtshilfliche und perinatale Komplikationen

Fortsetzung Tab. 5a

Autoren	Setting/ Datenquellen	Zeitraum	Studien- design	Studienteilnehmerinnen	Intervention/ Vergleichsintervention in der Schwangerschaft	Final N/N potentially eligible (%)	Interventions- gruppe	Kontroll- gruppe	Untersuchte Endpunkte
Donegan, 2014; Verinig- tes Königreich (48)	Praxen der Primärversorgung im Vereinigten Königreich (650 Datenbanken von Allgemeinärzt- praxen; 12,5 Millionen Patienten); Vergleich mit historischer Kohorte ungeimpfter	2012 bis 2013 für Tdap Gruppe/ 2010 bis 2012 für Kontroll- gruppe	RKS	Schwangere im Alter ≥ 12 Jahren. Für akute unerwünschte Ereignisse: ≥ 28 Tage Nachverfol- gung nach Impfung. Für Schwangerschaftsendpunkte: Nachverfolgung bis ≥ 44 Wochen nach letzter Periode; Angaben zu Schwangerschafts- ausgang und SSW bei Entbindung. Historische Kohorte: Schwangere im Alter ≥ 12 Jahren mit einem bekannten Schwangerschaftsende zwischen 1. Okt. 2010 und 30. Sept. 2012 und keinem Nachweis einer Pertussis-haltigen Impfung in oder nach der Schwangerschaft	Tdap-IPV (Repevax) vs. kein Tdap		Für akute Endpunkte: 17.560/20.074 eingeschlossen (87%); für Endpunkte bis 44 Wochen nach Schwanger- schafts-beginn: 6.185/20.074 (31%)	18.523	Geburthilfliche und perinatale Komplikationen
Griffin, 2018; Neusee- land (49)	Nationale Verwaltungsdatenbank für Gesundheitsdaten	2013	RKS	Alle schwangeren Frauen, die 2013 eine Lebendgeburt zwischen der 28. und der 38. SSW hatten. Ausschluss: keine Angaben zum mütterlichen oder Gestationsalter; Geburtsgewicht < 400 g	Tdap (Boostrix) 28.–38. SSW vs. kein Tdap	68.550/73.817 (93%)	8.178	60.372	Geburthilfliche, perinatale und neonatale Endpunkte
Kharbanda, 2014; USA (50)	2 "Vaccine Safety Datalink" Studienorte (Kaiser Permanente Krankenhäuser in Nord- und Südkalifornien)	Jan. 2010 bis Nov. 2012	RKS	Schwangere im Alter von 14–49 Jahren, mit Einlingsschwang- erschaften mit Lebendgeburten, kontinuierlicher Versicherungsstatus von 6 Monate vor der letzten Regel bis 6 Monate nach Entbindung, mindestens 1 Schwanger- schafts-Vorsorgeuntersuchung bei einer teilnehmenden Klinik und Angaben zu Geburtsgewicht und SSW in elektronischer Krankenakte vorhanden; Ausschluss: Frauen, die eine Lebendimpfung während der Schwangerschaft oder Tdap während 7 Tagen nach geschätztem Schwangerschafts- beginn oder vor Entbindung erhalten hatten; unvollständige Geburtsdaten.	Tdap von 8 Tage nach letzter Regel bis 8 Tage vor Entbindung vs. kein Tdap	123.494 /300.607 (41%)	26.229	97.265	Geburthilfliche und perinatale Komplikationen
Kharbanda, 2016; USA (57)	7 "Vaccine Safety Datalink" Studienorte (Analyse von elektronischen Gesundheitsda- ten)	Jan. 2007 bis Nov. 2013	RKS	Siehe Kharbanda, 2014. Weitere Endpunkt-spezifische Ausschlusszeiten wurden angewandt um sicher zu stellen, dass die Outcomes inzident und nicht präexistent waren.	Tdap in jeglicher SSW vs. kein Tdap	Gematchte Kohorte: 427.097/631.256 (68%). 53.885/59.878 Tdap Geimpfte (90%); 109.253/367.219 Ungeimpfte (30%)	53.885	109.253	Akute Sicherheits- endpunkte Sicherheits- endpunkte 0-42 Tage nach Impfung
Layton, 2017; USA (52)	Krankenversicherungsabrech- nungs-datenbanken von Angestellten-Krankenkasse in den USA	2010 bis 2014	RKS	Frauen mit Lebend- oder Todgeburten > 26 SSW, nur jeweils die erste Schwangerschaft pro Frau; Ausschluss: Schwangere im Alter ≤ 18 Jahre in den 13 Bundesstaaten mit zentral organisierten Kinderimpfprogrammen	Tdap ≥ 27 SSW; Tdap < 27 SSW vs. kein Tdap	Keine Information	≥ 27 SSW: 123.780 < 27 SSW: 25.037	871.177	Akute Sicherheitsend- punkte 0–42 Tage nach Impfung; Geburthilfliche und perinatale Komplikationen

Fortsetzung Tab. 5a

Autoren	Setting/ Datenquellen	Zeitraum	Studien- design	Studienteilnehmerinnen	Intervention/ Vergleichsintervention in der Schwangerschaft	Final N/N potentially eligible (%)	Interventions- gruppe	Kontroll- gruppe	Untersuchte Endpunkte
Maertens, 2016; Belgien (53)	5 Krankenhäuser in Antwerpen/ Belgien	2012 bis 2014	PKS	Schwangere im Alter von 18–40 Jahren mit niedrigem Risiko für Komplikationen. Ausschluss: siehe Hoang et al.	Tdap (Boostrix) in 22. – 33. SSW vs. Keine Pertussis-haltige Impfung	Keine Information	57	42	Akute Sicherheitsend- punkte, Geburtshilfliche und perinatale Komplikationen
Morgan, 2015; USA (54)	Pränatal und Geburtsversorgungs- zentren in Dallas (Parkland clinic) mit zentralisiertem elektronischem Krankenaktensystem	June 2013 bis July 2014	RKS	Alle Frauen, die in der Parkland Klinik ihr Kind zur Welt brachten	Tdap (Boostrix oder Adacel) \geq 32 SSW vs. kein Tdap	Keine Information	7.152	226	Geburtshilfliche und neonatale Endpunkte
Shakib, 2013; USA (55)	Intermountain Gesundheits- versorgungs-datenbank, Utah	Mai 2005 bis Aug. 2009	RKS	Schwangere im Alter von 12–45 Jahren und ihre Säuglinge; Ausschluss: Frauen, deren Schwangerschaftsbeginn unbekannt war; Frauen mit dokumentierter Tdap Impfung während 3 Tagen vor Entbindung.	Tdap (Adacel) in jeglicher SSW vs. kein Tdap	162.448	138	552	Geburtshilfliche und perinatale Komplikationen; kongenitale Anomalien, Säuglingspertus- sis und komplexe chronische Erkrankungen im ersten Lebensjahr

RKS=retrospektive Kohortenstudie; FKS=Fall-Kontroll-Studie

Tab. 5b | In den systematischen Review eingeschlossene Studien zu den Effektivitätsendpunkten

Autoren und Länder	Setting/ Datenquellen	Zeitraum	Studien- design	Studienteilnehmerinnen	Intervention/ Vergleichsintervention in der Schwangerschaft	Final N/N potentially eligible (%)	Interventi- onsgruppe	Kontroll- gruppe	Untersuchte Endpunkte
Amirthalingam, 2014; Vereinigtes Königreich (59)	Meldedaten aus intensivierter Surveillance für Pertussisfälle; Sentinelndaten aus der Primär- versorgung (Clinical Practice Research Datalink) für die Berechnung der Impfquote	Jan. 2008 bis Sept. 2013	RKS; Screening- methode	Säuglinge bis zu einem Alter von 3 Monaten; Ausschluss: unbekannter mütterlicher Impfstatus, mütterliche Impfung verabreicht während 7 Tagen vor der Entbindung; erste Dosis der Grundimmun- isierung beim Säugling mehr als 7 Tage vor Erkrankungsbeginn.	dT5aP-IPV in der 28.–38. SSW vs. keine Pertussis-haltige Impfung	–	71	26.684	Laborbestätigte Pertussis im Alter von < 2 Monaten und < 3 Monaten
Amirthalingam, 2016; Vereinigtes Königreich (60)	Meldedaten aus intensivierter Surveillance für Pertussisfälle; Sentinelndaten aus der Primär- versorgung (Clinical Practice Research Datalink) für die Berechnung der Impfquote	Okt. 2012 bis Aug. 2015	RKS; Screening- methode	Säuglinge bis zu einem Alter von 3 Monaten; Ausschluss: unbekannter mütterlicher Impfstatus, mütterliche Impfung verabreicht während 7 Tagen vor der Entbindung; erste Dosis der Grundimmun- isierung beim Säugling mehr als 7 Tage vor Erkrankungsbeginn.	dT5aP-IPV oder dT3aP-IPV (von Juli 2014) in der 28.–38. SSW vs. keine Pertussis-haltige Impfung	–	192	72.781	Laborbestätigte Pertussis im Alter von < 2 Monaten und < 3 Monaten; Tod durch Pertussis
Baxter, 2017; USA (61)	Kaiser Permanente Northern California (KPNC) medizinische Versorgungsdaten	2010 bis 2015	RKS	Säuglinge die im KPNC Krankenhaus zwischen 2010–2015 nach ≥ 37 SSW geboren wurden; versichert über KPNC Krankenversicherung im Alter von 4 Monaten; Mutter kontinuierlich versichert in KPNC Krankenversicherung; Mutter vor 1996 geboren	Tdap Impfung ≤ 8 Tage vor Entbindung vs. kein Tdap	148.981	17	148.964	Laborbestätigte Pertussis im Alter von < 2 Monaten
Becker-Dreps, 2018; USA (62)	Abrechnungsdaten einer Krankenversicherung	2010 bis 2014	RKS	Säuglinge ≤ 18 Monate alt, geboren zwischen Juni 2010 und Dez. 2014; erste Geburt pro Frau; Einlingsgeburten > 26 SSW; Ausschluss: nicht vom Anfang der Schwangerschaft bis 7 Tage nach Entbindung kontinuierlich krankenversichert	Tdap Impfung vs. kein Tdap	632.825	112	632.713	Laborbestätigte Pertussis im Alter von < 2 Monaten; Pertussis-beding- te Hospitalisie- rungen
Bellido-Blasco, 2017; Spanien (63)	Meldedaten für Pertussisfälle; Gemeinderegister für Kontrollen	März 2015 bis Feb. 2016	FKS	Säuglinge im Alter von < 3 Monate mit laborbestä- tigtem Pertussis; Kontrollen: 3 altersgematchte (± 15 Tage) Säuglinge pro Fall, davon 2 betreut vom gleichen Hausarzt und 1 in der selben Klinik geboren	Pertussis-haltige Impfung vs. keine Pertussis-haltige Impfung	88	22	66	Laborbestätigte Pertussis im Alter von < 3 Monaten
Dabrera, 2015; England und Wales (64)	Meldedaten für Pertussisfälle; Kontrollen: zwei nach dem Fall geborene Säuglinge von derselben Allgemeinpraxis	2012 bis 2013	FKS	Säuglinge im Alter von < 8 Wochen mit bekanntem mütterlichen Impfstatus	Pertussis-haltige Impfung vs. keine Pertussis-haltige Impfung	113	58	55	Laborbestätigte Pertussis im Alter von < 2 Monaten

Fortsetzung Tab. 5b

Autoren und Länder	Setting/ Datenquellen	Zeitraum	Studien- design	Studienteilnehmerinnen	Intervention/ Vergleichsintervention in der Schwangerschaft	Final N/N potentially eligible (%)	Interventi- onsgruppe	Kontroll- gruppe	Untersuchte Endpunkte
Saul, 2017; Australien (65)	Melddaten für Pertussisfälle; Kontrollen: Säuglinge mit Geburtszeit +/- 3 Tage Abstand zum Fall; in der Geburtsklinik des Gesundheitsdistriktes geboren, in dem der Fall gemeldet wurde	Aug. 2015 bis Aug. 2016	FKS	Ausschluss für Kontrollgruppe: Erkrankung mit Husten während 2 Wochen vor Erkrankungsbeginn beim gematchten Fall	Tdap-Impfung ≥ 2 Wochen vor Entbindung vs. keine Pertussis-halti- ge Impfung	96	48	48	Laborbestätigte Pertussis im Alter von < 3 Monaten; Pertussis-bedingte Hospitalisierungen
Skoff, 2017; USA (66)	Melddaten für Pertussisfälle in 6 "Emerging Infection Program Network sites"; Kontrollen: Krankenhaus-gematcht	Jan. 2011 bis Dez. 2014	FKS	Säuglinge ab einem Alter von 2 Tagen, geboren in einem Krankenhaus im Bundesstaat ihres Wohnortes mit ≥ 37 SSW; nicht adoptiert, nicht in Pflegefamilie oder Heim lebend. Ausschluss für Kontrollen: Pertussis Diagnose vor Erkrankungsbe- ginn des gematchten Falls	Pertussis-haltige Impfung vs. keine Pertussis-haltige Impfung	6.252	240	535	Laborbestätigte Pertussis im Alter von < 2 Monaten; Pertussis-bedingte Hospitalisierungen

FKS = retrospektive Kohortenstudie; FKS = Fall-Kontroll-Studie

Tab. 6 | Studienergebnisse zu relevanten Sicherheitsendpunkten für die Impfung mit ap-Impfstoffen in der Schwangerschaft

Studie	Definition des Endpunktes	Design	Intervention/ Vergleichs- gruppe	SSW: Mittel (Range)	Tdap-geimpfte Gruppe		Nicht-geimpfte Kontrollgruppe		unadjustierte Schätzer (95 %KI)	adjustierte Schätzer (95 %KI)
					N	n_Fälle	%	N		
Fieber										
Hoang, 2016 (42)	Selbstbericht ohne zeitliche Begrenzung des Abstandes zur Impfung	RCT	Tdap/TT	25,8 (18–36)	52	1	1,9	48	0	0,0
Munoz, 2014 (43)	Orale Temperatur von $\geq 38^\circ$ Celsius innerhalb von 7 Tagen nach Tdap	RCT	Tdap/Placebo	30–32	33	1	3,0	15	0	0,0
Maertens, 2016 (53)	Fieber	PCS	Tdap/kein Tdap	28,6 (22–33)	57	1	1,8	42	0	0,0
Kharbanda, 2016 (57)	Behandlungsbedürftiges Fieber innerhalb von 3 Tagen nach Tdap-Imp- fung	RKS	Tdap/kein Tdap	81,8 % ≥ 20	53.885	15	0,03	109.253	6	2,16 (1,65–2,83)**
Totgeburten										
Hoang, 2016 (42)	Totgeburt	RCT	Tdap/ TT	25,8 (18–36)	52	0	0,0	51	1	2,0
Berenson, 2016 (45)	Totgeburt	RKS	Tdap/kein Tdap	30,3 (1–40)	650	0	0,0	1.109	1	0,1
Donegan, 2014 (48)	Intrauteriner Fruchttod nach der 24. SSW	RKS: innerhalb 14 Tagen nach Impfung RKS: von der Impfung bis zur Entbindung	Tdap-IPV (Repevax)/kein Tdap	31 (29–35) 33 (30–36)	13.371 6.185	5 12	0,0 0,2	13.371 18.523	7,2 (erwartet) 42	0,1 0,69 (0,23–1,62) 0,85 (0,44–1,61)
			Tdap ≥ 32 . SSW/ kein Tdap	≥ 32	7.152	25	0,3	226	1	0,4 0,79 (0,11–5,85)*
Shakib, 2013 (55)	Totgeburt	RKS	Tdap 3–280 Tage präpartal/kein Tdap	87 (63 %) erstes, 24 (17 %) zweites, 27 (20 %) drittes Trimenon	138	0	0,0	552	5	0,36 (0,02–6,54)*
Neonatale Todesfälle										
Morgan, 2015 (54)	Nicht definiert	RKS	Tdap ≥ 32 . SSW/ kein Tdap	≥ 32	7.152	2	0,028	226	0	0,16 (0,01–3,31)*
Donegan, 2014 (48)	Neonataler Todesfall innerhalb von 7 Tagen nach Geburt	RKS	Tdap-IPV (Repevax)/kein Tdap	33 (30–36)	6.185	2	0,032	18.523	6	1,00 (0,20–4,95)

Fortsetzung Tab. 6

Studie	Definition des Endpunktes	Design	Intervention/ Vergleichs- gruppe	SSW: Mittel (Range)	Tdap-geimpfte Gruppe		Nicht-geimpfte Kontrollgruppe		unadjustierte Schätzer (95 %KI)	adjustierte Schätzer (95 %KI)		
					N	n_Fälle	N	n_Fälle				
Frühgeburt												
Berenson, 2016 (45)	< 37. SSW	RKS	Tdap/kein Tdap	30,3 (1–40)	1.109	58	5,2	650	59	9,1	0,77 (0,0,64–0,93)**	0,68 (0,45–1,03)
			Tdap in jeglicher SSW/kein Tdap	2.014 (7,7%) erstes, 10.936 (41,7%) zweites, 13.280 (50,6%) drittes Trimenon	26.229	1.527	6,3	97.265	7.544	7,8	1,01 (0,95–1,06)	1,03 (0,97–1,09)
Kharbanda, 2014 (50)	< 37. SSW	RKS	Tdap 27–36/ kein Tdap		11.351	602	5,3	97.265	7.544	7,8	0,88 (0,81–0,96)	0,88 (0,80–0,95)
Layton, 2017 (52)	Nicht definiert, vermutlich <37. SSW	RKS	Tdap/kein Tdap	< 27	25.037	2.593	10,4	871.177	66.968	7,7	1,37 (1,32–1,43)**	
				≥ 27	123.780	6.154	5,0	871.177	66.968	7,7	0,66 (0,64–0,68)**	
Shakib, 2013 (55)	< 37. SSW	RKS	Tdap 3–280 Tage präpartal/ kein Tdap	87 (63%) erstes, 24 (17%) zweites, 27 (20%) drittes Trimenon	134	8	6,0	505	38	7,5	0,78 (0,36–1,71)*	
Munoz, 2014 (43)	< 37. SSW	RCT	Tdap/Placebo	30–32	33	3	9,1	15	1	6,7	1,50 (0,14–15,67)*	
Griffin, 2018 (49)	Frühgeburtlichkeit IDC10-AM O60.1,3; Geburt < 37 SSW	RKS	Tdap 28–38/ kein Tdap	33, IQR: 30–35	8.178	297	3,6	60.372	2.829	4,7	0,74 (0,66–0,84)	0,72 (0,63–0,83)
Morgan, 2015 (54)	< 37. SSW	RKS	Tdap at ≥ 32/ kein Tdap	≥ 32	7.152	427	5,9	226	27	11,9	0,47 (0,31–0,71)*	
Hoang, 2016 (42)	Nicht definiert	RCT	Tdap/TT	25,8 (18–36)	52	0	0,0	51	1	2,0		
DeSilva, 2017 (46)	< 34. SSW	RKS	Tdap in jeglicher SSW/kein Tdap	51% 27–36	45.008	426	0,9	152.556	2.711	1,8	0,59 (0,54–0,65)**	
Halperin, 2018 (44)	MedDRA Version 19.0 – Definition	RCT	Tdap/Td	34,5 (32,6–35,6)	134	2	1,5	138	1	0,7	2,06 (0,19–22,45)	

Fortsetzung Tab. 6

Studie	Definition des Endpunktes	Design	Intervention/ Vergleichs- gruppe	SSW: Mittel (Range)	Tdap-geimpfte Gruppe		Nicht-geimpfte Kontrollgruppe		unadjustierte Schätzer (95%KI)	adjustierte Schätzer (95%KI)	
					N	n _{Fälle}	%	N			n _{Fälle}
Niedriges Geburtsgewicht											
Berenson, 2016 (45)	Low birth weight (LBW: < 2500 g)	RKS	Tdap/kein Tdap	30,3 (1–40)	1.109	61	5,5	650	59	9,1	0,76 (0,51–1,14)
	Very low birth weight (VLBW: < 1500 g)				1.109	2	1,1	650	12	0,3	0,24 (0,05–1,20)
Griffin, 2018 (49)	Intrauterine Wachstumsretardierung (ICD10-AM O36,5)	RKS	Tdap 28.–38. SSW/kein Tdap	33, IQR: 30–35	8.178	401	4,9	60.372	2.916	4,8	0,92 (0,82–1,04)
Donegan, 2014 (48)	Intrauterine Wachstumsretardierung/LBW < 2500 g	RKS	Tdap-IPV (Repevax)/ kein Tdap	33 (30–36)	6.185	126	2,0	18.523	311	1,7	1,20 (0,98–1,48)
Sepsis beim Neugeborenen											
Layton, 2017 (52)	Sepsis beim Neugeborenen innerhalb von 30 Tagen nach der Geburt	RKS	Tdap/kein Tdap	< 27	16.322	394	2,41	543.906	13.187	2,27	0,89 (0,81–0,99) [#] 0,91 (0,81–1,02) ^{##}
				≥ 27	80.217	1.774	1,84	543.906	13.187	2,27	0,83 (0,79–0,88) [#] 0,89 (0,84–0,94) ^{##}
Neo-ITS											
Layton, 2017 (52)	Aufnahme auf einer Neugeborenen Intensivstation innerhalb von 30 Tagen nach der Geburt	RKS	Tdap/kein Tdap	< 27	16.322	1.458	8,93	543.906	42.904	7,39	0,93 (0,88–0,98) [#] 0,95 (0,89–,01) ^{##}
				≥ 27	80.217	6996	7,25	543.906	42.904	7,39	0,97 (0,95–1,00) [#] 1,00 (0,97–1,03) ^{##}
Berenson, 2016 (45)	Nicht definiert	RKS	Tdap/kein Tdap	30,3 (1–40)	1.109	103	9,3	650	86	13,2	0,78 (0,56–1,08)

Fortsetzung Tab. 6

Studie	Definition des Endpunktes	Design	Intervention/ Vergleichs- gruppe	SSW: Mittel (Range)	Tdap-geimpfte Gruppe			Nicht-geimpfte Kontrollgruppe			unadjustierte Schätzer (95%KI)	adjustierte Schätzer (95%KI)	
					N	n _{Fälle}	%	N	n _{Fälle}	%			
Präeklampsie und Eklampsie													
Griffin, 2018 (49)	Hypertension (ICD10-AM O13-O16)	RKS	Tdap in 28.–38. SSW/ keinTdap	33, IQR: 30–35	262	3,2	1.484	2,5	1,20 (1,05–1,37)	1,02 (0,88–1,19)			
	8.178				133	1,6	60.372	1.007	2,5	0,91 (0,75–1,09)	0,85 (0,69–1,04)		
	26				0,3	271	0,4	0,67 (0,45–1,00)	0,61 (0,39–0,94)				
Layton, 2017 (52)	Präeklampsie/Eklampsie (642,4x–642,8x) CD-9 Codes 624,xx innerhalb von 7 Tagen prä- & bis zu 30 Tagen postpartal	RKS	Tdap/kein Tdap	< 27	25.037	1.096	4,38	871.177	40.930	4,4	1,00 (0,94–1,06)	0,99 (0,93–1,05)* 1,05 (0,99–1,12)**	
					123.780	5,248	4,24	871.177	40.930	4,4	0,96 (0,94–0,99)	0,90 (0,87–0,93)* 0,96 (0,94–0,99)**	
Kharbanda, 2014 (50)	Gestationsbedingte Hypertension (ICD642,3x), Hypertension in der Schwangerschaft nicht näher bezeichnet (ICD642,9) Präeklampsie oder Eklampsie (ICD642,4x–642,8x); Beginn ≥ 20 SSW	RKS	Tdap < 20. SSW/ kein Tdap	2.014 (7,7%) erstes, 10.936 (41,7%) zweites, 13.280 (50,6%) drittes Trimenon	6.083	497	8,2	97.265	7.736	8,0	1,03 (0,94–1,12)	1,09 (0,99–1,20)	
Donegan, 2014 (48)	Nicht definiert, klinische Diagnose aus der Hausarztakte während der Schwangerschaft	RKS	Tdap-IPV (Repevax)/ kein Tdap	33 (30–36)	6.185	22	0,4	18.523	54	0,3	1,22 (0,74–2,01)		
Halperin, 2018 (44)	Präeklampsie (MedDRA Version 19,0 – Definition)	RCT	Tdap/Td	34,5 (32,6–35,6)	134	1	0,7	138	2	1,4	0,51 (0,05–5,61)		
Maertens, 2016 (53)	Präeklampsie	PKS	Tdap/kein Tdap	28,6 (22–33)	57	4	7,0	41	1	2,4	1,40 (0,88–2,25)**		
	57				2	3,5	41	1	2,4	1,15 (0,51–2,61)**			
	57				6	10,5	41	2	4,9	1,32 (0,85–2,05)**			

Fortsetzung Tab. 6

Studie	Definition des Endpunktes	Design	Intervention/ Vergleichs- gruppe	SSW: Mittel (Range)	Tdap-geimpfte Gruppe			Nicht-geimpfte Kontrollgruppe			unadjustierte Schätzer (95%KI)	adjustierte Schätzer (95%KI)		
					N	n _{Fälle}	%	N	n _{Fälle}	%				
Angeborene Fehlbildungen														
Hoang, 2016 (42)	Nicht definiert. Im Ergebnisteil nicht dazu berichtet.	RCT	Tdap/TT	25,8 (18–36)	52	0	0,0	48	0	0,0				
Munoz, 2014 (43)	Nicht definiert	RCT	Tdap/Placebo	30–32	33	1	3,0	15	2	13,3	0,2 (0,02–2,44)*			
Berenson, 2016 (45)	Die 10 häufigsten angeborenen Fehlbildungen in den USA	RKS	Tdap/kein Tdap	30,3 (1–40)	1.109	18	1,6	650	15	2,3		0,80 (0,38–1,67)		
DeSilva, 2016 (47)	Jede angeborene Fehlbildung, identifiziert über kodierte Diagnosen bei Arztkontakten während des ersten Lebensjahres	RKS	Tdap/kein Tdap	Jegliche SSW	4.1654	2.816	6,8	282.809	17.422	6,2	1,09 (1,05–1,14)	0,98 (0,94–1,03)		
				27–36 (50%)	20.568	1.435	7,0	120.097	8367	7,0	1,00 (0,95–1,06)	1,02 (0,96–1,08)		
	Ausgewählte schwere angeborene Fehlbildungen (basierend auf US-amerikanischen und europäischen Fehlbildungssurveillance-systemen) identifiziert über Diagnosecodes bei Arztkontakten während des ersten Lebensjahres			Jegliche SSW	41.654	717	1,7	282.809	4.521	1,6	1,08 (1,00–1,17)	1,06 (0,98–1,16)		
				27–36 (50%)	20.568	356	1,7	120.097	1.920	1,60	1,08 (0,97–1,21)	1,09 (0,97–1,23)		
Maertens, 2016 (53)	Isolierte Mikrozephalie, identifiziert über Diagnosecodes bei Arztkontakten während des ersten Lebensjahres			Jegliche SSW	41.654	38	0,09	282.809	348	0,12	0,74 (0,53–1,04)	0,86 (0,60–1,24)		
				27–36 WG (50%)	20.568	21	0,10	120.097	146	0,12	0,84 (0,53–1,33)	1,01 (0,63–1,61)		
Maertens, 2016 (53)	Nicht definiert	RKS	Tdap/kein Tdap	28,6 (22–33)	57	0	0,0	42	0					
Morgan, 2015 (54)	Schwere Fehlbildungen	RKS	Tdap ≥ 32. SSW/ kein Tdap	≥ 32 WG	7152	84	1,2	226	3	1,3	0,88 (0,28–2,82)*			
Amnioninfektionssyndrom (Chorioamnionitis)														
Berenson, 2016 (45)	Ärztliche Diagnose in der Krankenakte UND Fieber ≥ 38°C UND ≥1 der folgenden Symptome: Fundusdruckschmerz, übel-riechender Fluor vaginalis oder mütterliche Leukozytose	RKS	Tdap in jeglicher SSW/kein Tdap	30,3 (1–40)	1.109	39	3,5	650	14	2,2		1,53 (0,80–2,90)		

Fortsetzung Tab. 6

Studie	Definition des Endpunktes	Design	Intervention/ Vergleichs- gruppe	SSW: Mittel (Range)	Tdap-geimpfte Gruppe			Nicht-geimpfte Kontrollgruppe			unadjustierte Schätzer (95%KI)	adjustierte Schätzer (95%KI)
					N	n _{Fälle}	%	N	n _{Fälle}	%		
Kharbanda, 2014 (50)	ICD-9 Code 658.41 als Diagnose während des Aufenthaltes in der Geburtsklinik	RKS	Tdap in jeglicher SSW/kein Tdap	2.014 (7,7%) erstes, 10.936 (41,7%) zweites, 13.280 (50,6%) drittes Trimenon	26.229	1.596	6,1	97.265	5.329	5,5	1,11 (1,05 – 1,17)	1,19 (1,13 – 1,26)
			Tdap während 27. – 36. SSW/ kein Tdap		11.351	637	5,6	97.265	5.329	5,5	1,02 (0,95 – 1,11)	1,11 (1,03 – 1,21)
Layton, 2017 (52)	ICD-9 762.7, 658.4, 658.4x bei der Mutter/dem Neugeborenen, während des Aufenthaltes in der Geburtsklinik	RKS	Tdap/kein Tdap	< 27	25.037	984	3,93	871.177	25.149	2,7	1,45 (1,37 – 1,55)	1,23 (1,16 – 1,31)* 1,19 (1,11 – 1,28)**
				≥ 27	123.780	4.529	3,66	871.177	25.149	2,7	1,35 (1,31 – 1,40)	1,14 (1,10 – 1,18)* 1,11 (1,07 – 1,15)**
DeSilva, 2017 (46)	ICD-9 Code 658.41 aus der mütterlichen Krankenakte während des Aufenthalts in der Geburtsklinik	RKS	Tdap in jeglicher SSW/kein Tdap	51% 27 – 36	45.008	2.883	6,4	152.556	7970	5,2	1,23 (1,17 – 1,28)	1,23 (1,17 – 1,28)
			Tdap während 27. – 36. SSW/ kein Tdap		22.772	1430	6,3	133.882	7.109	5,3		1,20 (1,14 – 1,28)
Griffin, 2018 (49)	ICD-10-AM O41.1	RKS	Tdap während 28. – 38. SSW/ kein Tdap	33, IQR: 30 – 35	8.178	26	0,3	60.372	198	0,3	0,89 (0,59 – 1,34)	1,10 (0,70 – 1,75)
Morgan, 2015 (54)	Nicht definiert, extrahiert aus Datenbank mit Informationen aus Schwangerschafts-, Entbindungs- und Neugeborenen-Krankenakten	RKS	Tdap ≥ 32. SSW/ kein Tdap	≥ 32	7.152	421	5,9	226	9	4,0	1,51 (0,77 – 2,96)*	

*aus McMillan et al., 2017; **berechnet mit STATA (csi command; (Cornfield Methode für die Berechnung der Konfidenzintervalle); *adjustiert für: mütterliches Alter, Geburtsjahr, mütterliche Krankenhausaufenthalte und ambulante Krankenhausvorstellungen, weitere mitversicherte Kinder, US Region, Wohnhaft in einer statistischen Metropolregion der USA, pränatal geburtschirurgische Blutabnahme erhalten, Ultraschalluntersuchung erhalten, Hypertonus, Diabetes, Gestationsdiabetes, Nierenfunktionseinschränkung, Lupus, Einnahme einer antihypertensiven Medikation, Gebrauch einer antidiabetischen Medikation, Einnahme einer antidepressiven Therapie, Erhalt einer antibiotischen Therapie. **alternative Adjustierung: Ein Propensity score (PS) für Tdap Erhalt wurde mittels logistischer Regression unter Verwendung mütterlicher Charakteristika geschätzt und dann transformiert in „stabilized inverse probability of treatment weights (IPTW)“.

RCT: randomized controlled trial, PKS: prospektive Kohortenstudie, RKS: retrospektive Kohortenstudie, SSW: Schwangerschaftswoche, Tdap: tetanus-diphtheria-acellular-pertussis-vaccine, TT: Tetanusimpfung; Tdap-IPV: tetanus-diphtheria-acellular-pertussis-inactivated-polio-vaccine

Tab. 7 | Studienergebnisse zu relevanten Effektivitätspunkten für die Impfung mit ap-Impfstoffen in der Schwangerschaft

Studie	Studiendesign	Intervention/ Vergleichsgruppe	Studien- population	Fälle mit geimpften Müttern				Nicht-Fälle mit geimpften Müttern		unadjustierte Schätzer (95%KI)	adjustierte Schätzer (95%KI)
				N		%		n _{Fälle}	%		
				N	n _{Fälle}	N	%				
Verhinderung einer laborbestätigten Pertussis im Alter von 0 – 2 Monaten											
Amirthalingam, 2014 (58)	Kohortenstudie, Screeningmethode	dTaP-IPV/ keine Impfung	26.684	71	11	14			61	90% (82 – 95)	
Amirthalingam, 2016 (60)	Kohortenstudie, Screeningmethode	dTaP-IPV/ keine Impfung	72.781	192	31	16			64	90% (86 – 93)	
Baxter, 2017 (61)	Kohortenstudie	Tdap/ keine Impfung	148.981	17	1	6	148.964	68.167	46	IRR = 0,08 (0,00 – 0,43); VE: 87%	91% (20 – 99)
Dabrera, 2015 (64)	Fall-Kontroll-Studie	dTaP-IPV/ keine Impfung	113	58	10	17	55	39	71	OR: 0,09 (0,03 – 0,23) 91% (77 – 97)	93% (81 – 97)
Skoff, 2017 (66)	Fall-Kontroll-Studie	Tdap/ keine Impfung	775	240	17	7	535	90	17	62%	78% (48 – 90)
Becker-Dreps, 2018 (62)	Kohortenstudie	Tdap/ keine Impfung	632.825	112	7	0,01	632.713	90.438	0,02	HR: 0,33 (0,12 – 0,90); VE: 67%	HR: 0,54 (0,19 – 1,59); VE: 46%
Verhinderung einer laborbestätigten Pertussis im Alter von 0 – 3 Monaten											
Amirthalingam, 2014 (58)	Kohortenstudie, Screeningmethode	dTaP-IPV/ keine Impfung	26.684	82	12	15			62	91% (84 – 95)	
Amirthalingam, 2016 (60)	Kohortenstudie, Screeningmethode	dTaP-IPV/ keine Impfung	72.781	243	35	14			65	91% (88 – 94)	
Bellido-Blasco, 2017 (63)	Fall-Kontroll-Studie	Tdap/ keine Impfung	88	22	5	23	66	41	62	OR: 0,08 (0,017 – 0,371)	91% (57 – 98)
Saul, 2017 (65)	Fall-Kontroll-Studie	Tdap/ keine Impfung	96	48	19	40	48	33	69	OR: 0,36 = VE: 64%	69% (13 – 89)
Verhinderung einer Hospitalisierung wegen einer laborbestätigten* Pertussis im Alter von ≤ 2 bzw. 3 Monaten (*unklarer Anteil laborbestätigter Fälle bei Becker-Dreps et al.)											
Saul, 2017 (65)	Fall-Kontroll-Studie (Alter ≤ 3 Monate)	Tdap/ keine Impfung	74	37			37			OR: 0,16 (0,05 – 0,53) VE: 94 % (59 – 99)	OR 0,06 (0,01 – 0,41); VE: 94 % (59 – 99)
Skoff, 2017 (66)	Fall-Kontroll-Studie (Alter ≤ 2 Monate)	Tdap/ keine Impfung	6.252	157			535				2. Trimenon: 91 % (25 – 99) 3. Trimenon: 91 % (65 – 97)
Becker-Dreps, 2018 (62)	Kohortenstudie (Alter ≤ 2 Monate)	Tdap/ keine Impfung	632.825	80	4	0,00	632.745	90.441	0,01	HR = 0,23 (0,06 – 0,96) VE: 77 %	HR = 0,34 (0,08 – 1,50) VE: 66 %

Tab. 8a | ROB in Studien zu Sicherheitsendpunkten

RCTs (Cochrane ROB tool)	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Selective outcome reporting	Incomplete outcome	Other sources of bias	Summary	
Hoang et al., 2016 (42)	moderate	unclear	unclear	unclear	unclear	high	high	
Munoz et al., 2014 (43)	low	low	low	low	low	low	low	
Halperin et al., 2018 (44)	low	low	low	low	low	moderate	moderate	
Observational studies (Robins-I tool)	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study / analysis	Bias in classificati- on of interven- tions	Bias due to deviations from intended interven- tions	Bias due to missing data	Bias in measure- ment of outcomes	Bias in selection of reported result	Summary
Berenson et al., 2016 (45)	serious	serious	serious	serious	serious	serious	moderate	serious
DeSilva et al., 2016 (47)	serious	serious	serious	moderate	serious	moderate	moderate	serious
DeSilva et al., 2017 (46)	serious	serious	serious	low	serious	serious	moderate	serious
Donegan et al., 2014 (48)	critical	serious/critical	moderate/ serious	moderate/ serious	serious	moderate	moderate	critical
Griffin et al., 2018 (49)	serious	moderate	serious	low	moderate	serious	low	serious
Kharbada et al., 2014 (50)	serious	serious	serious	low	serious	serious	moderate	serious
Kharbada et al., 2016 (57)	critical	critical	moderate	low	serious	moderate	serious	critical
Layton et al., 2017 (52)	serious	serious	moderate	serious	low	serious	moderate	serious
Maertens et al., 2016 (53)	critical	serious	serious	serious	serious	serious	low	critical
Morgan et al., 2015 (54)	serious	moderate	moderate	low	low	moderate	mod./ serious	serious
Shakib et al., 2013 (55)	serious	serious	unclear	low	low	moderate	moderate	serious

Tab. 8b | ROB in Studien zu Effektivitätspunkten

RCTs (Cochrane ROB tool)	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study/ analysis	Bias in classification of interven- tions	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of reported result	Summary
Amirthalingam et al., 2014 (59)	serious	moderate	low	low	low	low	low	serious
Amirthalingam et al., 2016 (60)	serious	unclear	low	low	low	low	low	serious
Baxter et al., 2017 (61)	moderate	unclear	low	low	unclear	low	low	moderate
Becker-Dreps et al., 2018 (62)	serious	moderate	moderate	low	low	moderate/ serious*	moderate	serious
Bellido-Blasco et al., 2017 (63)	moderate	moderate	low	low	low	low	low	moderate
Dabrera et al., 2018 (64)	serious	moderate	low	low	unclear	low	low	serious
Saul et al., 2017 (65)	moderate	moderate	low	low	moderate	low	low	moderate
Skoff et al., 2017 (66)	moderate	serious	low	low	moderate	low	low	serious

*serious for „pertussis“, moderate for „inpatient pertussis